



# 遺伝子治療とゲノム編集治療の 研究開発の現状と課題



国立医薬品食品衛生研究所  
遺伝子医薬部第1室  
(遺伝子治療担当室)  
内田 恵理子

# 本日の話題

## 1. 遺伝子治療

- ①総論(現状と課題)
- ②日本の動向(現状と課題)

## 2. ゲノム編集

- ①総論(現状と課題)
- ②日本の動向(現状と課題)

# 本日の話題

## 1. 遺伝子治療

①総論(現状と課題)

②日本の動向(現状と課題)

## 2. ゲノム編集

①総論(現状と課題)

②日本の動向(現状と課題)

# 遺伝子治療

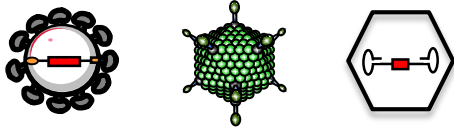
## 遺伝子を外から補充・付加する治療法

体内 (In vivo) 遺伝子治療  
(遺伝子を組み込んだベクターの投与)

体外 (ex vivo) 遺伝子治療  
(遺伝子導入細胞の投与)

### ベクターの例

#### ◆ ウイルスベクター



レトロウイルス アデノウイルス AAV 等  
レンチウイルス

#### ◆ プラスミドベクター



プラスミドDNA リポフェクション

#### ◆ 腫瘍溶解性ウイルス

直接投与



腫瘍内、  
筋肉内、  
眼内、肝臓  
内、脳内、  
皮内 等

標的細胞を取り出す

(自己、同種)

造血幹細胞  
T細胞 等

培養、増幅

ベクターによる遺  
伝子導入

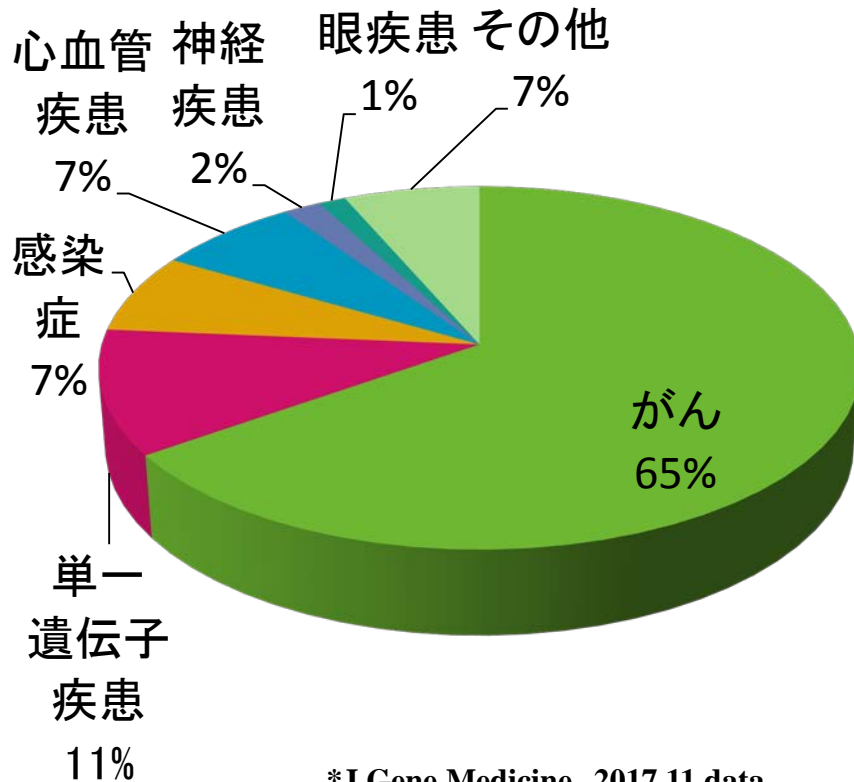
培養、増幅

投与

遺伝子導入細胞

- 遺伝子の変異が原因の病気では、正常な遺伝子を補充することで治療効果
- がんなどの難病に対しても開発が進んでいる
- 欧米では既に計7品目が上市

# 遺伝子治療の対象疾患



\*J Gene Medicine 2017.11 data

- **がん**(メラノーマ、B細胞性白血病)、前立腺癌、肺癌、脳腫瘍、頭頸部癌など
- **単一遺伝子疾患**: 先天性免疫不全症(ADA欠損症)、レーバー病、LPL欠損症、血友病、 $\beta$ サラセミア、副腎白質ジストロフィーなど
- ウイルス感染症: HIV/AIDS、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスなど
- 心血管疾患: 閉塞性動脈硬化症、狭心症、心筋梗塞等
- 神経疾患: パーキンソン病、アルツハイマー病、ALSなど
- 眼疾患: 網膜色素変性、加齢黄斑変性など

遺伝子疾患だけでなく様々な疾患を対象として開発研究が行われている

# 遺伝子治療の歴史

創世期



- 1970年代: 組換えDNA技術の発展
- 1990年: **世界で初めての遺伝子治療実施**(米): ADA欠損症
- 1995年: **日本で初めての遺伝子治療実施**: ADA欠損症

停滞期



- 1999年: **アデノウイルスベクターの大量投与による死亡事故**(米)
- 2000年: **X-SCID遺伝子治療で初めての成功例が報告される**(仏)
- 2002年: **X-SCID遺伝子治療の副作用で白血病発症**(仏)

再興期



- 2008年頃から単一遺伝子疾患を中心に成功例の報告が相次ぐ
- 2012年: ASGCTがTarget 10(5-7年以内に実用化が期待される遺伝子治療対象疾患)を発表

実用化

- 2012年: **先進国で初めての遺伝子治療製品(AAV)が欧州で承認**
- 2015年: 欧米で初めての腫瘍溶解性ウイルス製品(HSV)が欧米で承認
- 2016年: 欧州で遺伝子導入細胞製品2品目承認(ADA欠損症、GVHD予防)
- 2017年: 米国でCAR-T細胞製品2品目、遺伝子治療製品(レーバー病)1品目承認

# 欧米で承認された遺伝子治療用製品

製品名 (会社名)	製品の種類	導入遺伝子	適応症	承認国
Glybera (UniQure)	AAV1	リポ蛋白質リパーゼ (S447Xバリエント)	LPL欠損症	欧州 2012 (2017承認整理)
Imlygic (Amgen)	腫瘍溶解性HSV1	GM-CSF	メラノーマ	米・欧 2015
Strimvelis (GSK)	レトロ-造血幹細胞	ADA	ADA欠損症	欧州 2016
Zalmoxis (MolMed)	レトロ-T細胞	HSV-TK Mut2 /ΔLNGFR	ハプロー致造血 幹細胞移植の GVHD予防	欧州・条件付承認 2016
Kymriah (Novartis)	レンチ-T細胞 (CAR-T細胞)	抗CD19 キメラ抗原受容体	B細胞性 急性リンパ芽球 性白血病	米国2017
Yescarta (Kite Pharma)	レトロ-T細胞 (CAR-T細胞)	抗CD19 キメラ抗原受容体	B細胞性 リンパ腫	米国2017
Luxturna (Spark Therapeutics)	AAV2	RPE65	レーバー 先天性黒内障	米国2017

# 実用化が期待される遺伝子治療対象疾患Target 10

January 6, 2012

From: the American Society of Gene & Cell Therapy and all the Society's past Presidents

To: NIH Director, Francis S Collins

“Target 10” group of disease and disorders

2012年に発表されたTarget 10中  
4品目が2017までに承認

1. レーバー先天性黒内障⇒ Spark 米国で承認(2017)
2. ADA-SCID⇒ GSK 欧州で承認2016
3. 血友病B⇒ Baxter、Spark Phase I/II
4. X-SCID (Phase I/II)
5. パーキンソン病 (Phase I)
6. 加齢黄斑変性⇒ Sanofi-Genzyme (Phase I)
7. 副腎白質ジストロフィー⇒ Bluebird Bio (Phase II/III)
8. サラセミア(溶血性貧血)⇒ Bluebird Bio (Phase II/III)
9. リンパ腫⇒Novartis, Kite Pharma米国で承認(2017)
10. メラノーマ⇒ Amgen 欧米で承認 2015

## 5~7年以内に実用化が期待される主な病気

•パーキンソン病	脳
•副腎白質ジストロフィー	脳、副腎
•加齢黄斑変性	目
•メラノーマ	皮膚
•血友病	血液
•ADA欠損症	
•サラセミア	

米遺伝子細胞治療学会  
による

朝日新聞記事より



# 主な遺伝子治療用ベクターの特徴

ベクターの種類	染色体組込み	遺伝子導入・分裂細胞	遺伝子導入・非分裂細胞	遺伝子発現期間	野生型ウイルスの病原性	主な投与方法	その他の特徴
レトロウイルスベクター	○	○	×	長期	あり	ex vivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 挿入変異リスク</li> <li>● 大量生産が容易</li> </ul>
レンチウイルスベクター	○	○	○	長期	あり	ex vivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 挿入変異リスク</li> <li>● 大量生産が難しい</li> </ul>
アデノウイルスベクター	低頻度	○	○	短期	あり	in vivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 高力価</li> <li>● 免疫原性</li> <li>● 細胞傷害性</li> </ul>
アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター	低頻度	○	○	長期 (非分裂細胞)	なし	in vivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ゲノムサイズに制限 &lt;4.7kb</li> <li>● 大量生産が難しい</li> </ul>
プラスミドベクター	低頻度	△	△	短期	—	in vivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 非ウイルス性</li> <li>● 細胞傷害性</li> <li>● 導入効率が低い</li> </ul>

# 遺伝子治療用製品の開発動向

## ● 遺伝性疾患の遺伝子治療

- 単一遺伝子欠損症で多くの成功例
- ex vivo遺伝子治療の主流は造血幹細胞遺伝子治療で、利用するベクターはレトロウイルスからレンチウイルスに移行
- in vivo遺伝子治療はAAVベクターが主
- いずれも1回の投与で数年単位の長期有効性が確認
- ✓ 遺伝子の染色体組込部位はランダムで、レトロウイルスベクターでは対象疾患によっては挿入変異によるがん化が認められる

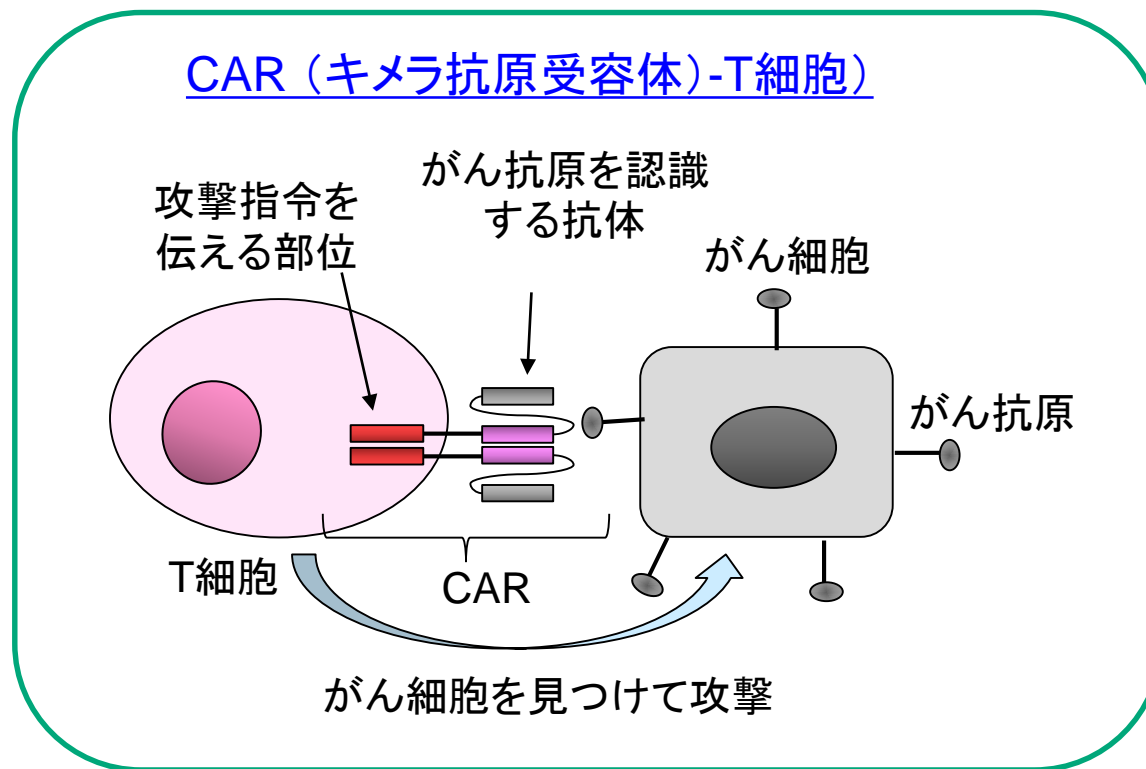
## ● がんの遺伝子治療

- 腫瘍溶解性ウイルス
- 遺伝子導入T細胞療法(特にCAR-T)(レトロ、レンチ)

## ● ゲノム編集技術を用いた次世代遺伝子治療

# がんの最新遺伝子治療法 CAR-T細胞療法

- がん細胞を認識する抗体とT細胞を活性化させる分子を結合したキメラ分子CAR(Chimeric Antigen Receptor)遺伝子をT細胞に導入
- CAR-T細胞はがん抗原を認識してがん細胞を攻撃



- 難治性急性白血病で80%以上の奏効率
- 米国で2017年に2品目承認。日本でも治験を実施中。

# 遺伝子治療の課題

- 染色体への遺伝子挿入による発癌の可能性  
(レトロウイルスベクターで特定の疾患を対象とした造血幹細胞に遺伝子導入した場合に起きる。リスクはゼロではなく長期フォローアップが重要)
- 生殖細胞への遺伝子導入されるリスク (in vivo遺伝子治療)
- ウイルス・ベクターが増殖能を獲得する可能性  
(増殖性ウイルスの出現。ベクター設計により改善されている)
- 遺伝子治療を受けた患者からのウイルスやベクターの排出 (shedding) → 家族や医療従事者への伝播リスク
- 治療費が高額(ただし1回の投与で長期間効果があれば、医療経済的には低減化も期待される)

# 本日の話題

## 1. 遺伝子治療

①総論(現状と課題)

②日本の動向(現状と課題)

## 2. ゲノム編集

①総論(現状と課題)

②日本の動向(現状と課題)

# 遺伝子治療臨床試験の国別承認件数

全世界合計 2597件\*

順位	国名	件数*
1	USA	1643
2	UK	221
3	Multi-Country	130
4	Germany	92
5	China	84
6	France	59
7	Switzerland	50
8	Japan	44* (66**)
9	Netherlands	34
10	Australia	32

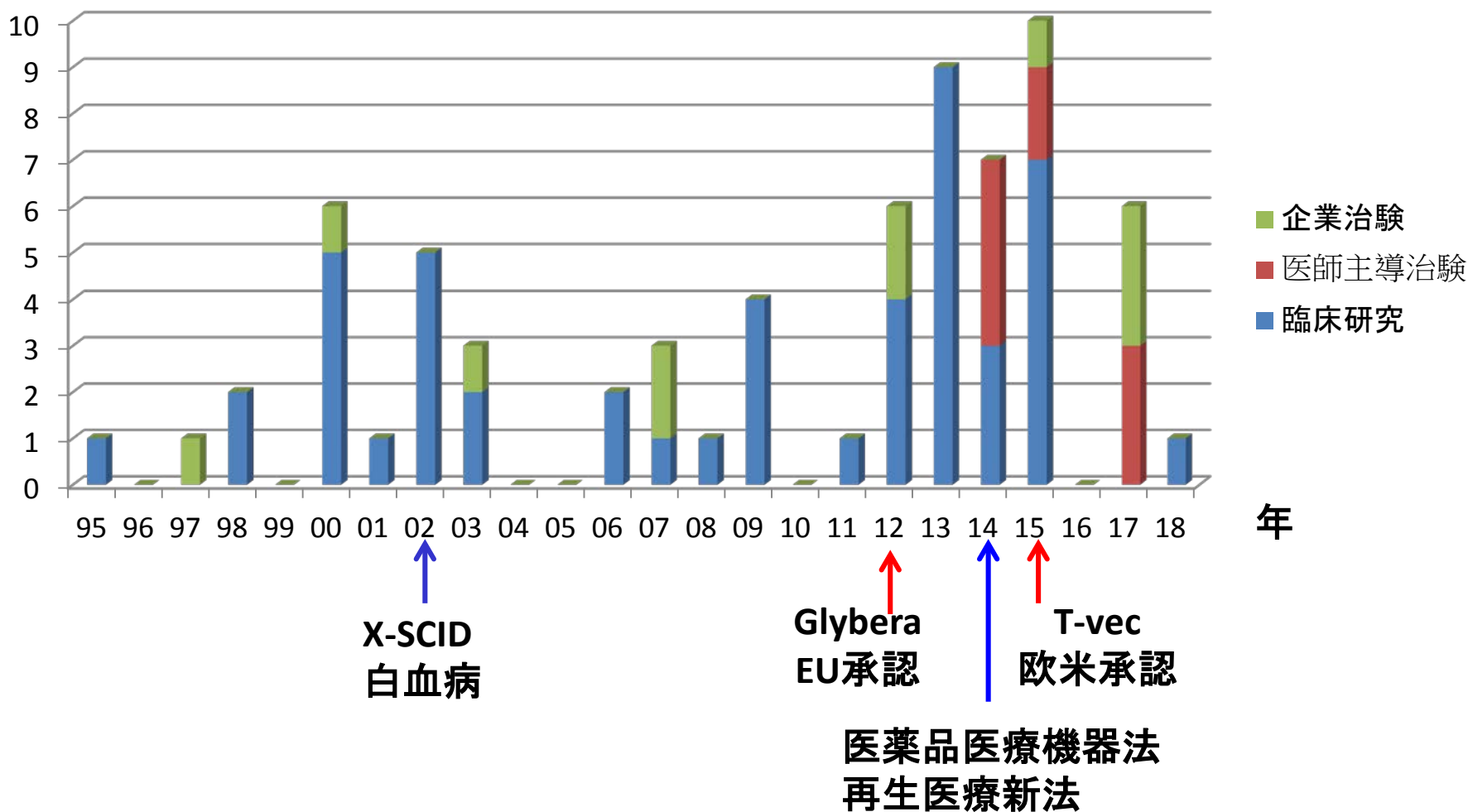
\*J Gene Medicine 2017.11data

\*\* 衛研調べ、多施設共同研究は施設毎にカウント 2018.1

# 日本の遺伝子治療臨床試験の承認件数

件数

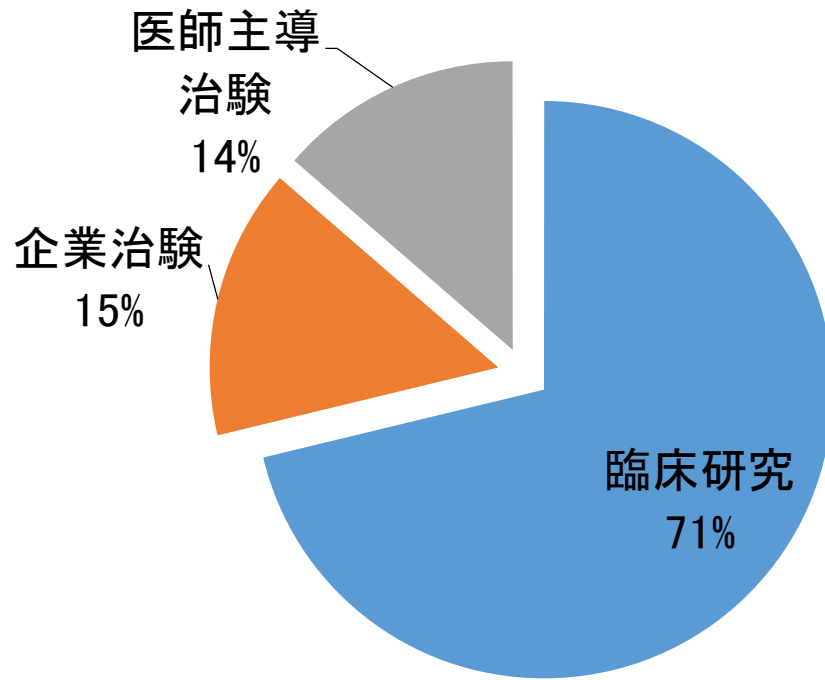
66件\*\*



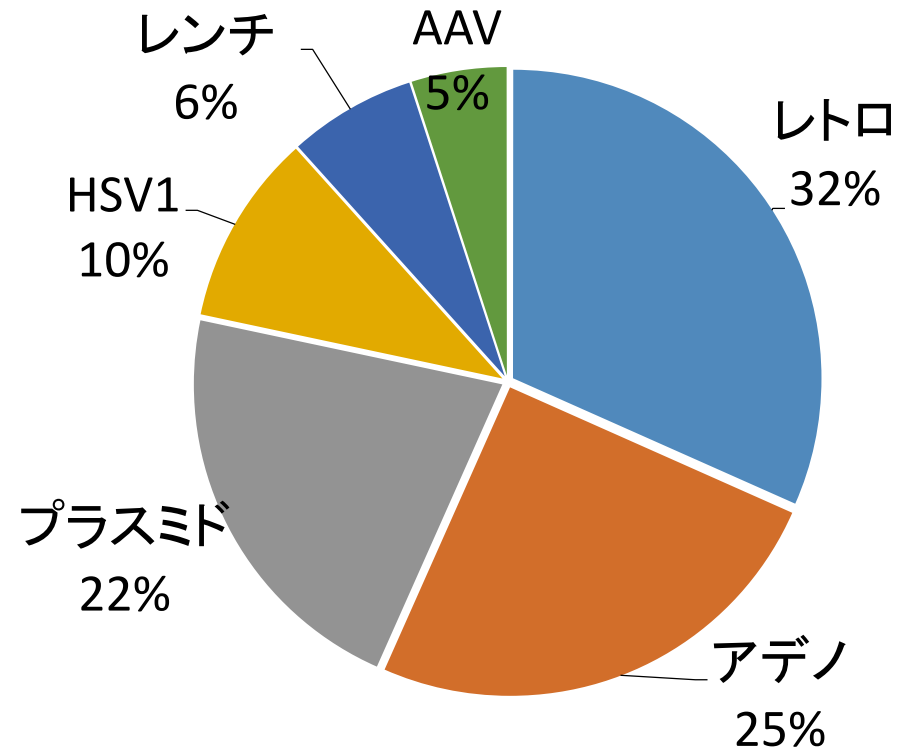
\*\* 衛研調べ 2018.1 多施設共同研究は施設毎にカウント

# 日本の遺伝子治療臨床試験の現状

## 臨床試験の種類



## ベクターの種類



\*\* 衛研調べ 2018.1 多施設共同研究は施設毎にカウント



# 日本の遺伝子治療臨床開発の課題

日本ではこれまで60件以上の臨床試験が実施  
現在1品目承認申請中。承認品目はなく、欧米に比べて開発に  
遅れ（開発及び審査の経験不足）

- ベクター製造施設の不足（特にAAV、治験以降）
- 遺伝子治療の研究者・研究費が少ない
- 欧米で開発の主流となるAAV、レンチの開発が少ない
- 遺伝子治療の開発が主に大学等のアカデミアの研究者に担われ、企業による開発が少ない
- 治験と臨床研究で異なる指針に基づき異なる審査が行われている（欧米では治験も臨床研究も同じIND審査を受ける）
- ウイルスベクターに対するカルタヘナ法規制：環境影響を含めて適用（承認時のベクター使用方法の規制が課題）

# 本日の話題

## 1. 遺伝子治療

- ① 総論（現状と課題）
- ② 日本の動向（現状と課題）

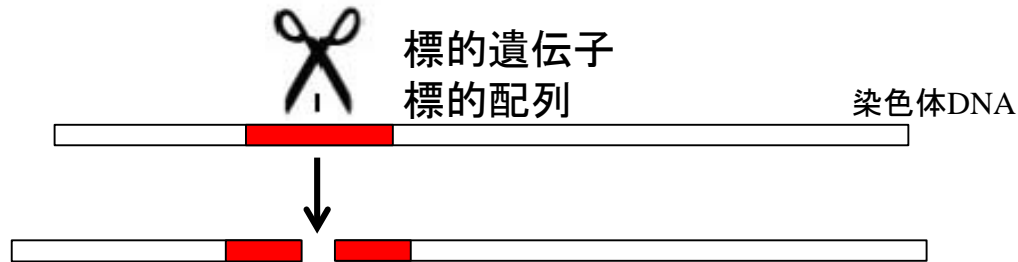
## 2. ゲノム編集

- ① 総論（現状と課題）
- ② 日本の動向（現状と課題）

# ゲノム編集 (Genome editing)とは

生命の設計図である遺伝情報(ゲノム)の狙った場所を切断し、書き換えることができる技術

ゲノム編集酵素:  
染色体の狙った配  
列を切断するはさみ



## 細胞の二本鎖DNA修復機構

非相同末端結合  
修復時にエラー(変異)が入る

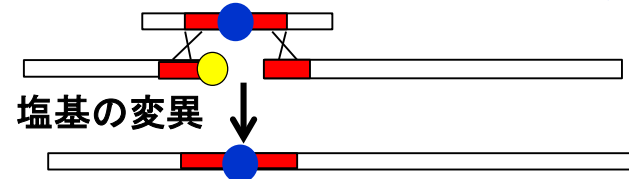
欠失変異

挿入変異

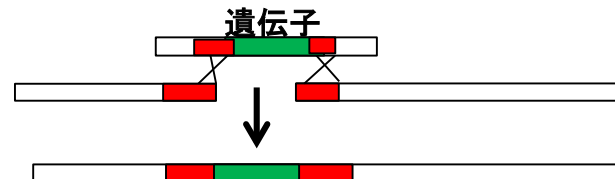
遺伝子の破壊 (KO)

相同配列

相同組換え修復



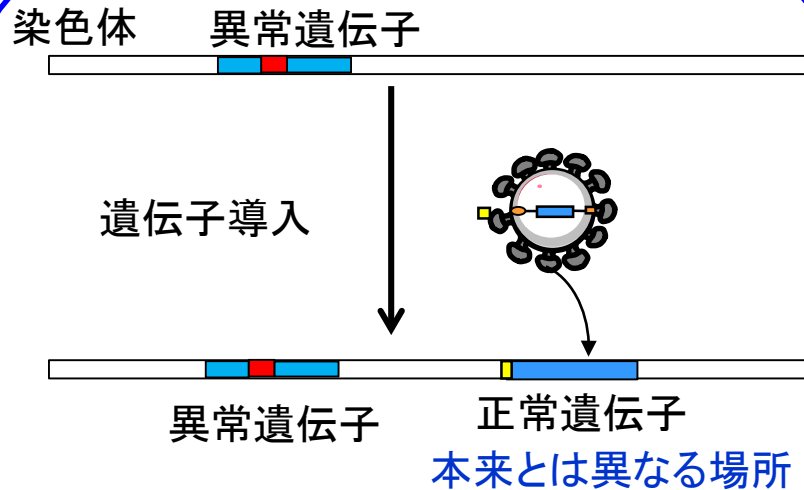
遺伝子の書き換え(修復)



修復時に遺伝子を導入

# 従来の遺伝子治療とゲノム編集治療の違い

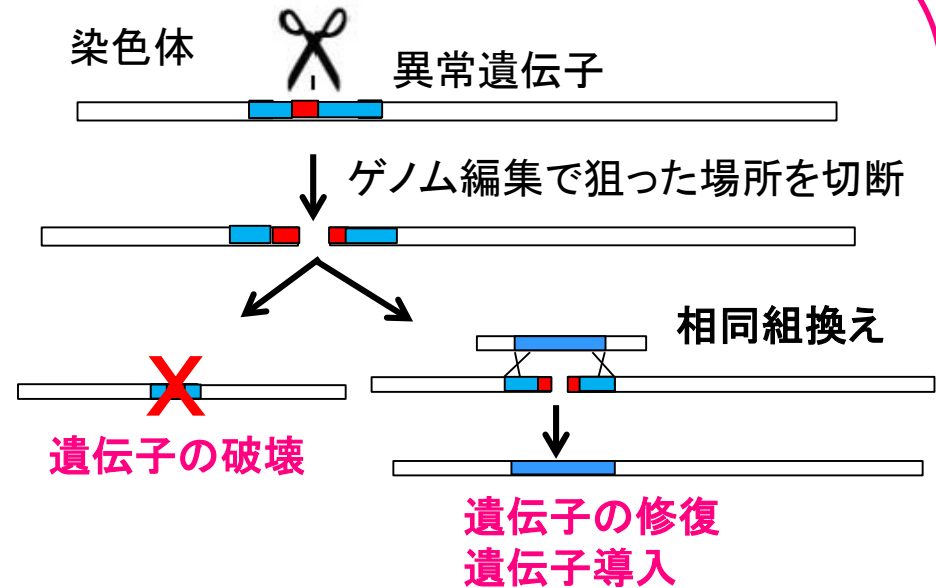
## 従来の遺伝子治療



### 従来の遺伝子治療の限界

- 遺伝子を補充・付加する治療法
- 異常遺伝子は残ったまま
- 遺伝子の組込部位はランダム
  - ➔ がん化のおそれ
- 発現調節ができない

## ゲノム編集遺伝子治療



- 異常遺伝子や不要な遺伝子を破壊できる
- 異常遺伝子の変異を修復できる
- 安全な場所に遺伝子を組込むことができる
- 発現調節も可能

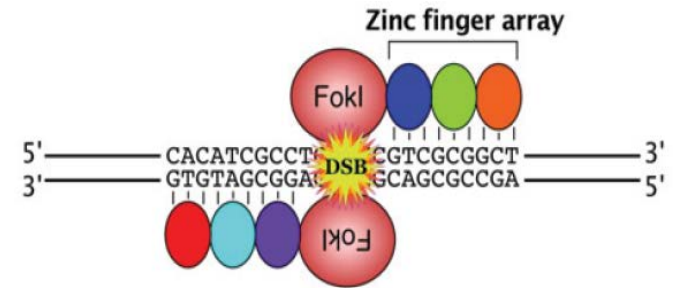
従来の遺伝子治療では実現できない治療  
が可能になると期待

# ゲノム編集技術の種類

## 第一世代: ZFN 1996~

(Zinc Finger Nuclease)

はさみ(人工ヌクレアーゼ:タンパク質)2種類を  
標的配列毎に作製して認識・切断

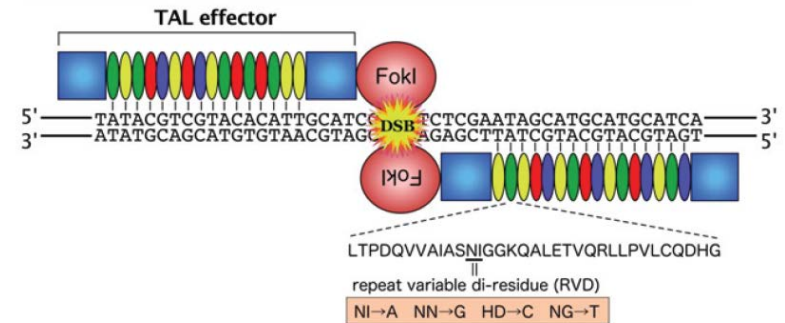


## 第二世代: TALEN 2010~

(Transcription Activator Like Effector Nuclease)

植物に感染する細菌の転写因子由来

はさみ(人工ヌクレアーゼ:タンパク質)2種類を  
標的配列毎に作製して認識・切断

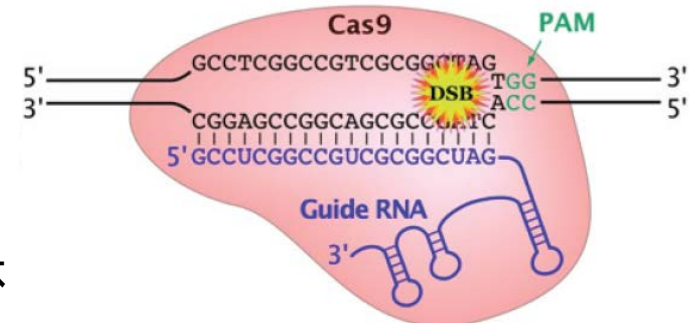


## 第三世代: CRISPR/Cas 2012~

(Clustered Regularly Interspaced Short  
Palindromic Repeats / CRISPR-associated protein)

(古)細菌の獲得免疫機構を基に開発

はさみはヌクレアーゼ(タンパク質)とガイドRNAの複合体  
標的配列毎にガイドRNAを作製して認識・切断

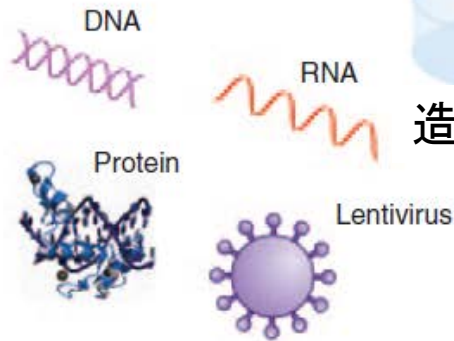


# ゲノム編集による遺伝子治療の方法

## 体外 (ex vivo) ゲノム編集

## 体内 (in vivo) ゲノム編集

ゲノム編集のはさみを  
細胞に導入  
(ベクター、化学的導入法、  
物理的導入法)



造血幹細胞、T細胞、iPS細胞

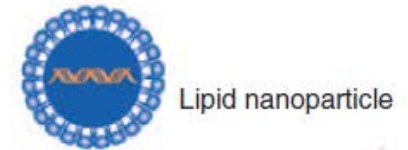
ゲノム編集した細胞  
を患者に投与

細胞を取り出す

In vivo



AAV

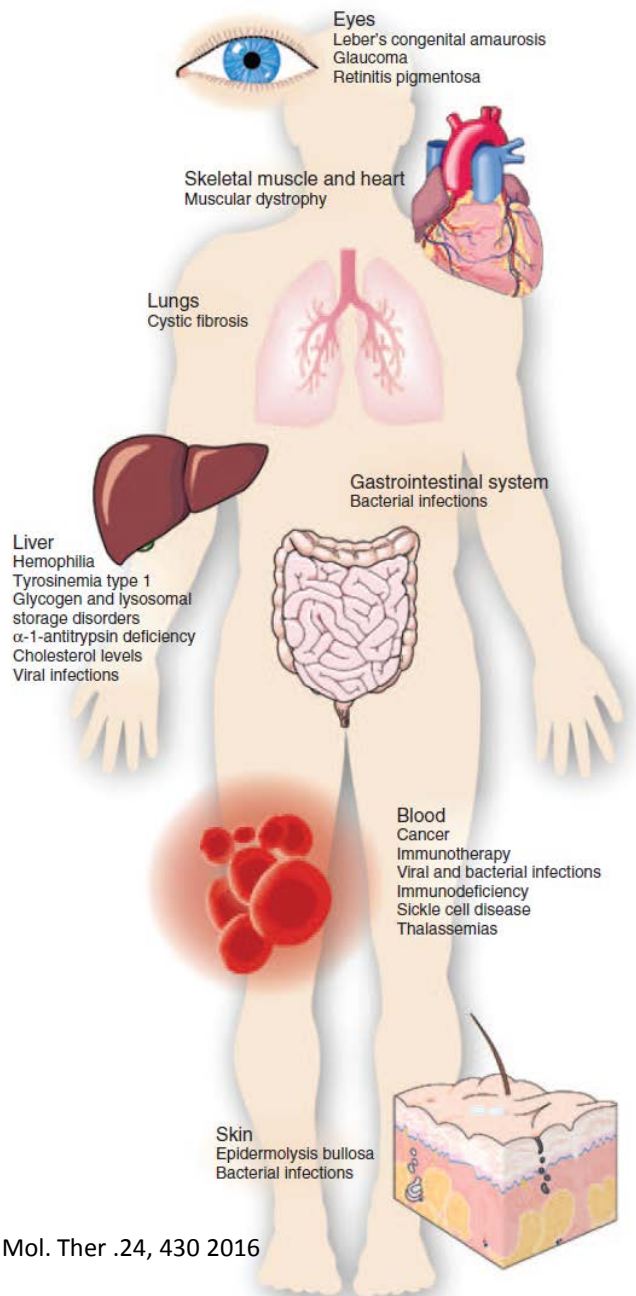


Lipid nanoparticle

ゲノム編集のはさみを  
直接体内に導入  
(ベクター、ナノ粒子を  
利用)

Mol. Ther. 24, 430 2016

# ゲノム編集治療の標的組織と対象疾患の例



眼:眼疾患(レーバー黒内障)

骨格筋、心臓: Duchenne型筋ジストロフィー

肺:呼吸器疾患(Cystic fibrosis)

肝臓:

- 血友病、リソソーム病、チロシン血症、高コレステロール血症(標的:PCSK9)、 $\alpha$ 1-アンチトリプシン欠損症

- ウイルス感染症(HBV)

皮膚:表皮水疱症

細菌感染症

血液細胞:

- 血液疾患(X-SCID, ADA-SCID, RS-SCID, Sickle cell disease,  $\beta$ -サラセミア)

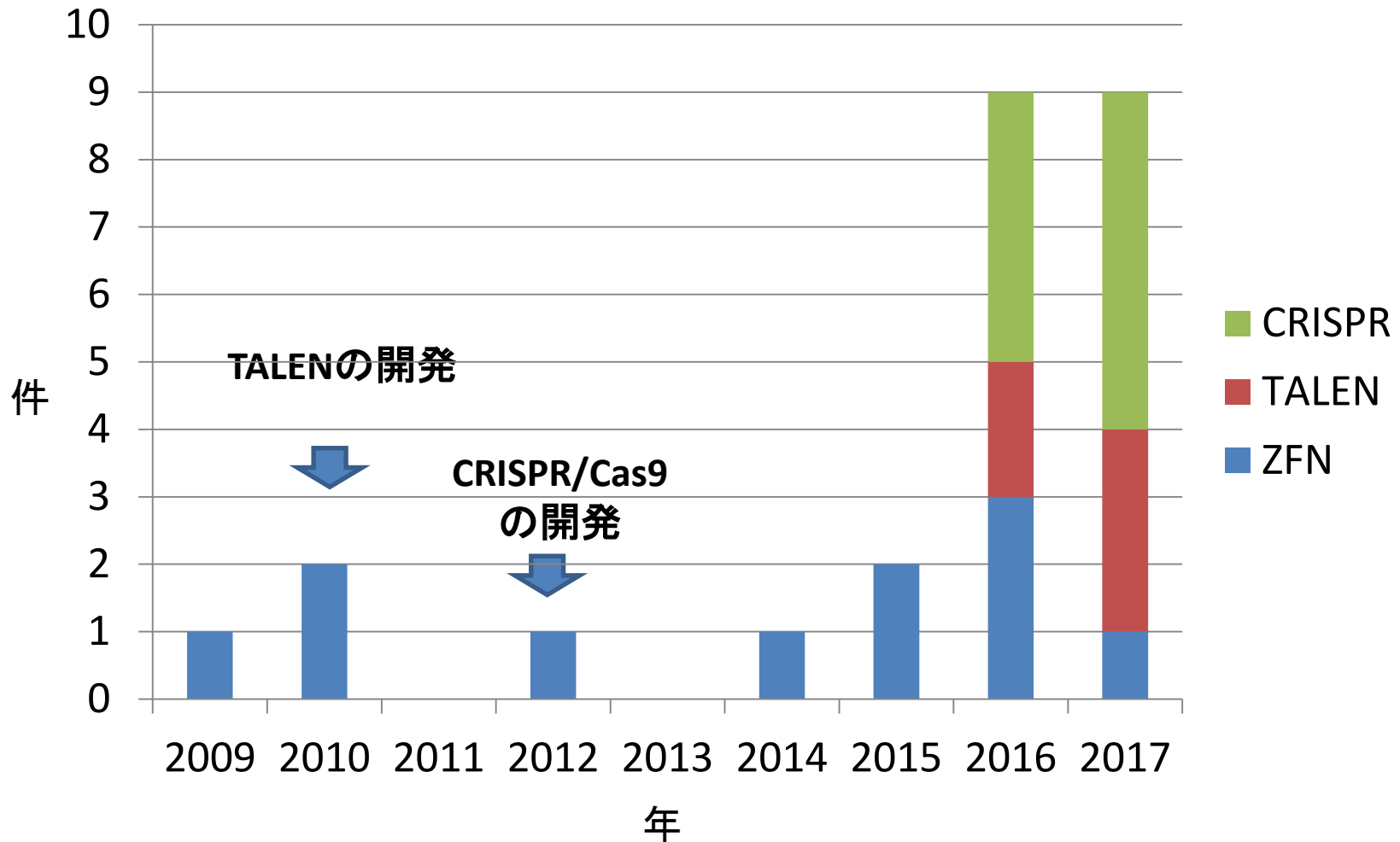
- 癌に対するT細胞療法

- ウイルス感染症(HIV)

遺伝子疾患に限らず、様々な病気を対象に  
研究開発が進められている

# ゲノム編集治療の臨床試験登録件数

(ClinicalTrials.govの2017.9のデータより)

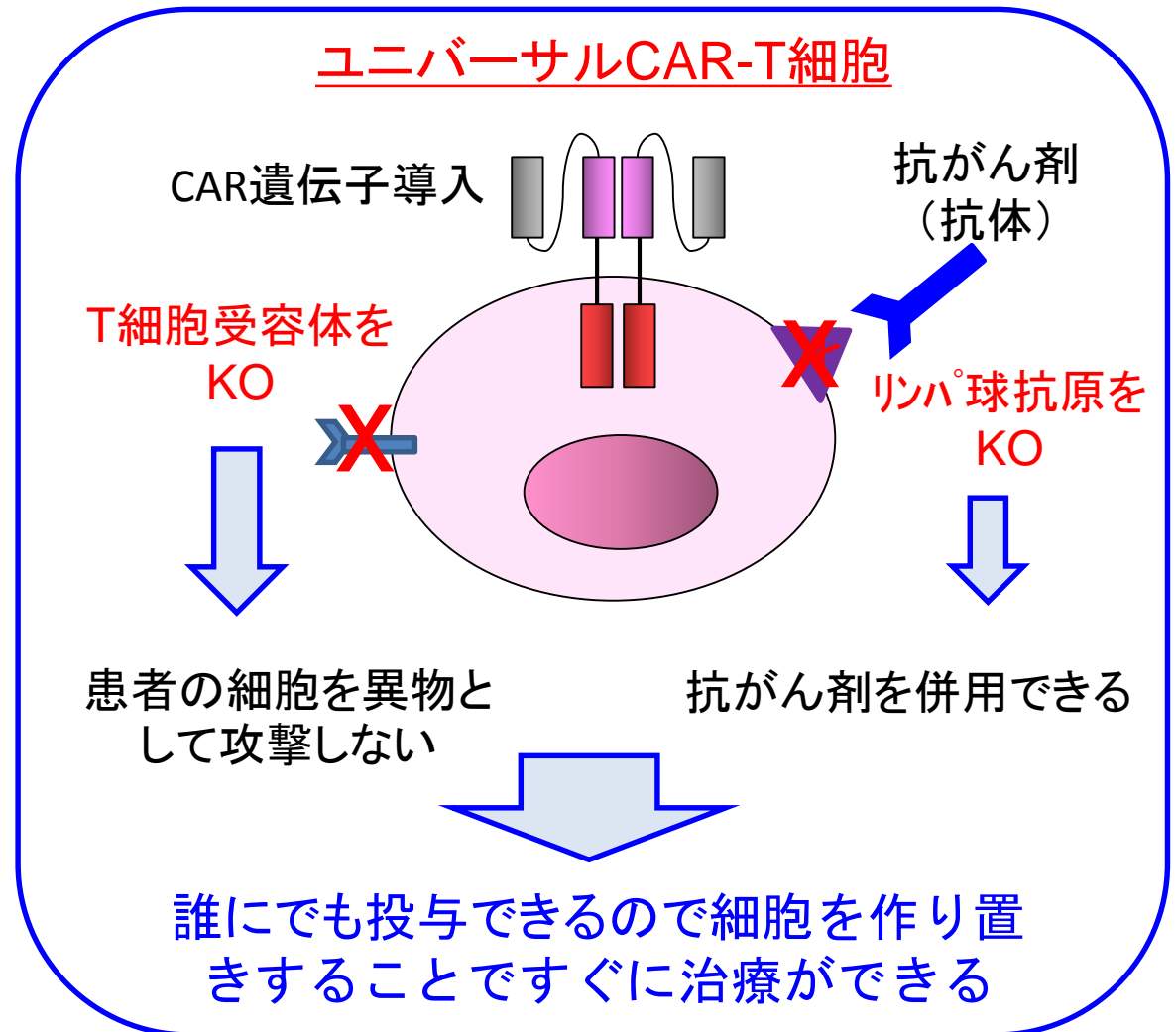


日本ではまだ実施されていないが、海外ではゲノム編集の臨床試験が急増



# ゲノム編集を利用したCAR-T細胞療法

急性リンパ性白血病の11ヶ月の女兒に**CAR-T細胞療法**を試みようとしたが、十分量の細胞を集められず



ゲノム編集を用いて他人のT細胞から作ったCAR-T細胞で治療に成功

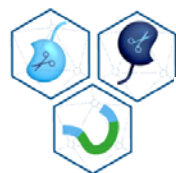
# 体内ゲノム編集の臨床試験

- **血友病B**: 血液凝固第9因子の遺伝子変異により、出血が止まらなくなる遺伝性疾患
- **ムコ多糖症1型、2型**: 代謝酵素の欠損により、様々な臓器障害、脳の障害が進行する遺伝性疾患
- 現在の治療法は不足している血液凝固因子/欠損酵素の注射(週1、2回、一生涯)

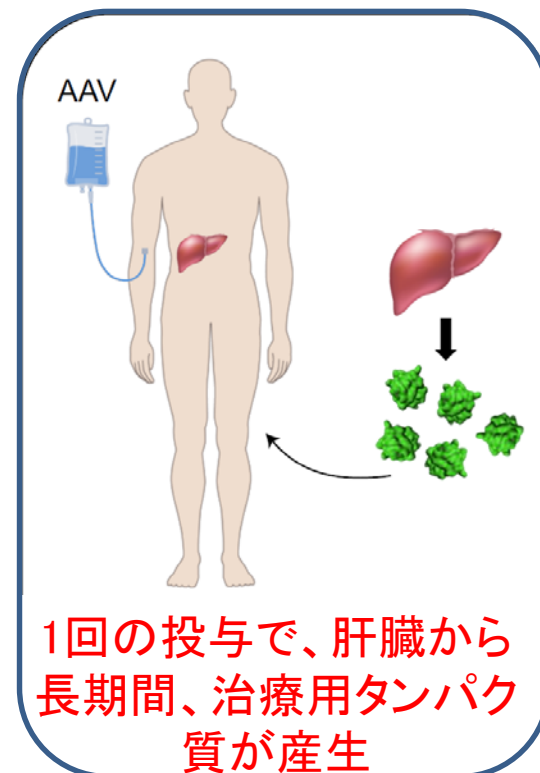
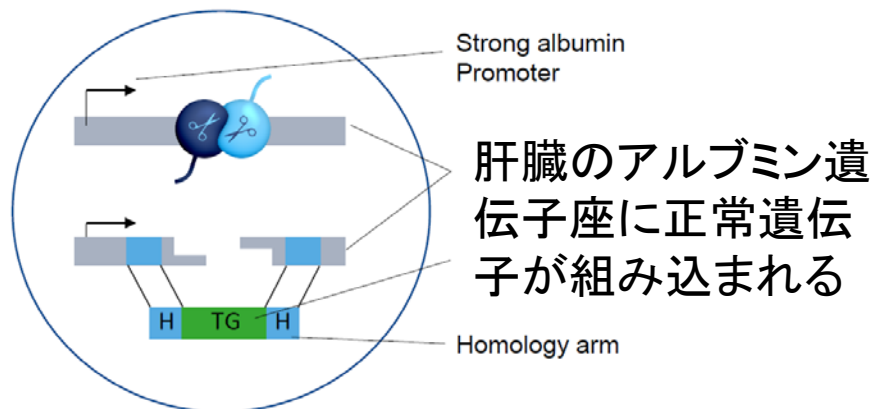


## 体内ゲノム編集(2017投与開始)

AAV2/6ベクターにゲノム編集コンポーネントを搭載



ZFN1, ZFN2  
治療用正常遺伝子



# ゲノム編集の開発動向と課題

## 開発動向

- 臨床開発は現時点では遺伝子破壊か遺伝子導入のみ(遺伝子修復は遺伝子破壊に比べて効率が低い)
- ゲノム編集酵素の導入効率からAAVやアデノが主に利用されてきた
- mRNAやタンパク質での導入も行われている(エレクトロポレーション、ナノパーティクル等DDS)
- 特異性の高いゲノム編集酵素の開発、二本鎖切断を伴わないゲノム編集法など安全性を高めたゲノム編集法の開発も進んでいる

## 課題

- まだ臨床経験が少なく安全性に懸念
  - ✓ 目的外の遺伝子を切断・書き換えてしてしまう**オフターゲット変異リスク**
  - ✓ 染色体の切断に伴う転座のリスクや意図しない配列の挿入リスク
- 修復効率が低い

# 本日の話題

## 1. 遺伝子治療

- ①総論(現状と課題)
- ②日本の動向(現状と課題)

## 2. ゲノム編集

- ①総論(現状と課題)
- ②日本の動向(現状と課題)

# 日本のゲノム編集治療の現状と課題

## 現状

- まだ基礎研究のみで臨床開発は始まっていない
- 新たなゲノム編集法の開発研究が行われている
- ウイルスベクターを用いないゲノム編集には製薬企業も興味

## 課題

- 臨床開発のための品質・安全性の指針等の整備
- 特許の問題
- ウイルスベクターを用いるゲノム編集では従来の遺伝子治療と同様の課題

# まとめ

## ● 従来の遺伝子治療

- ✓ 実用化が始まっている
- ✓ 遺伝子疾患だけでなく癌の治療でも効果
- ✓ 1回の治療で長く効果が続く
- ✓ 様々なベクターが利用されている
- ✓ 遺伝子疾患をすべて治せるわけではない

## ● ゲノム編集による遺伝子治療

- ✓ 遺伝子治療の可能性を広げる有望な治療法と期待
- ✓ ゲノム編集技術は急速に進歩
- ✓ 有効性、安全性についてはさらに研究が必要
- ✓ 受精卵・生殖細胞のゲノム編集には科学的に未解決のリスクがあり、現時点での臨床応用は認められない